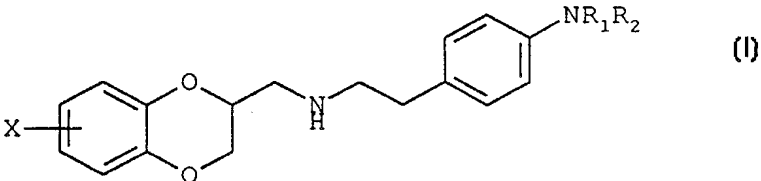




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 319/20, 413/12, A61K 31/335, A61P 25/22	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/58301 (43) Date de publication internationale: 5 octobre 2000 (05.10.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00762 (22) Date de dépôt international: 27 mars 2000 (27.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/03936 30 mars 1999 (30.03.99) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ALMARIO GARCIA, Antonio [ES/FR]; 26, avenue R. Salengro, F-92280 Chate- nay Malabry (FR). DE PERETTI, Danièle [FR/FR]; 42, av- enue de Verdun, F-92160 Antony (FR). EVANNO, Yannick [FR/FR]; 5, domaine des Aulnes, F-78830 Bullion (FR). GIBERT, Jean-François [FR/FR]; Résidence Rochebrune; Bâtiment 10, 10, impasse Rochebrune, F-91120 Breigny sur Orge (FR). PEYNOT, Michel [FR/FR]; 2, rue des Marguerites, F-94240 L'Hay-les-Roses (FR). RENONES, Maria-Carmen [FR/FR]; 14, rue Gambetta, F-95880 En- ghien-les-Bains (FR). ROY, Jocelyne [FR/FR]; 6, rue de l'Hôtel de Ville, F-91130 Ris-Orangis (FR).		(74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, 75013 Paris (FR). (81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.
(54) Title: <i>N</i> -[2-(4-AMINOPHYL)ETHYL]-2,3-DIHYDRO-1,4-BENZODIOXINE-2-METHANAMINE, PRODUCTION AND THERAPEUTIC USE THEREOF		
(54) Titre: DERIVES DE <i>N</i> -[2-(4-AMINOPHENYL)ETHYL]-2,3-DIHYDRO-1,4-BENZODIOXINE-2-METHANAMINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE		
<div style="text-align: center;">  <div style="position: absolute; right: 0; top: 50%; transform: translateY(-50%);">(I)</div> </div>		
(57) Abstract <p>A compound of general formula (I) wherein X represents a hydrogen or halogen atom or a cyano, methyl, methoxy or phenylmethoxy group and/or R₁ represents a hydrogen atom and R₂ represents an alkanoyl group, a phenylalkanoyl group, a methoxyacetyl group, a cycloalkylcarbonyl group, an optionally substituted benzoyl group, a <i>N</i>-phenylcarbamoyl group, an <i>N</i>-alkylcarbamoyl group, an <i>N</i>-(2-methoxyethyl)carbamoyl group, an alkoxy carbonyl group, an alkylsulfonyl group or a phenylsulfonyl group, or NR₁R₂ represents a 2-oxo-4,5-dihydrooxazolidin-3-yl group. The invention also relates to the therapeutic use of said compound.</p>		
(57) Abrégé <p>Composé de formule générale (I), dans laquelle X représente notamment un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, méthyle, méthoxy ou phénylméthoxy, et, ou bien R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe alcanoyle, un groupe phénylalkanoyle, un groupe méthoxyacétyle, un groupe cycloalkylcarbonyle, un groupe benzoyle éventuellement substitué, un groupe <i>N</i>-phénylcarbamoyle, un groupe <i>N</i>-alkylcarbamoyle, un groupe <i>N</i>-(2-méthoxyéthyl)carbamoyle, un groupe alcoxycarbonyle, un groupe alkylsulfonyle ou un groupe phénylsulfonyle, ou bien NR₁R₂ représente un groupe 2-oxo-4,5-dihydrooxazolidin-3-yle. Application en thérapeutique.</p>		

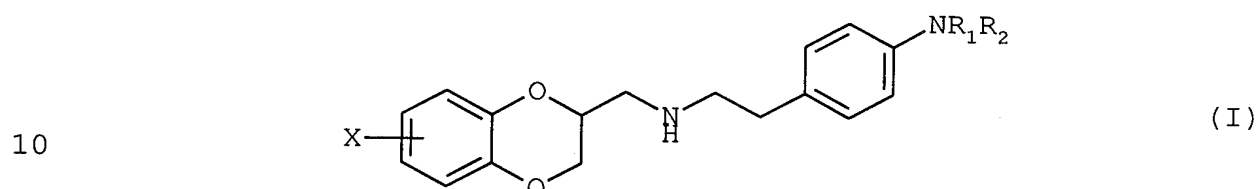
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

Dérivés de *N*-[2-(4-aminophényl)éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-méthanamine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule générale (I)



dans laquelle

- X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, un groupe nitro, un groupe hydroxy, un groupe
 15 (C₁-C₄)alkyle, un groupe phényle, un groupe thiényle, un groupe thiénylméthoxy, un groupe (C₁-C₄)alcoxy, un groupe cyclo(C₃-C₆)alkylméthoxy, un groupe phénylméthoxy, un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyl-
 20 méthyle, un groupe pyrrolidin-1-ylcarbonyle, un groupe carbamoyle, un groupe *N*-(C₁-C₄)alkylcarbamoyle, un groupe *N,N*-di(C₁-C₄)alkylcarbamoyle, un groupe trifluorométhylsulfonyloxy, un groupe diméthylaminocarbonyloxy, un groupe diméthylaminocarbonylméthoxy, un groupe acétylamino, un
 25 groupe acétylaminométhyle, ou bien encore deux groupes choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes nitro, cyano, (C₁-C₄)alkyles et (C₁-C₄)alcoxy,

- R*₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et *R*₂, pris isolément, représente soit un groupe (C₁-C₄)alcanoyle, soit un groupe phényl(C₁-C₄)alcanoyle, soit un groupe
 30 méthoxyacétyle, soit un groupe (C₃-C₆)cycloalkylcarbonyle, soit un groupe benzoyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, par un groupe (C₁-C₄)alkyle, par un groupe (C₁-C₄)alcoxy, par un groupe méthoxyméthyle ou par un groupe méthoxy et un groupe éthylsulfonyle, soit un groupe
 35 *N*-phénylcarbamoyle, soit un groupe *N*-(C₁-C₄)alkylcarbamoyle, soit un groupe *N*-(2-méthoxyéthyl)carbamoyle, soit un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, soit un groupe (C₁-C₄)alkylsulfonyle, soit un groupe phénylsulfonyle, soit un groupe pyridin-4-ylcarbonyle, soit encore un groupe divalent de formule

COCH₂ ou COCH₂CH₂ lié au cycle phényle en position ortho de l'atome d'azote, de manière à former avec ce cycle un groupe 2-oxo-1,3-dihydro-indol-5-yle ou 2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-6-yle,
5 ou bien encore
NR₁R₂ représente un groupe 2-oxo-4,5-dihydrooxazolidin-3-yle.

10 Parmi les composés préférés de l'invention on peut mentionner ceux dont le groupe R₂ est un groupe acétyle.

Les composés de l'invention peuvent exister sous forme d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères. Ils peuvent aussi exister à l'état de base ou de sels
15 d'addition à des acides.

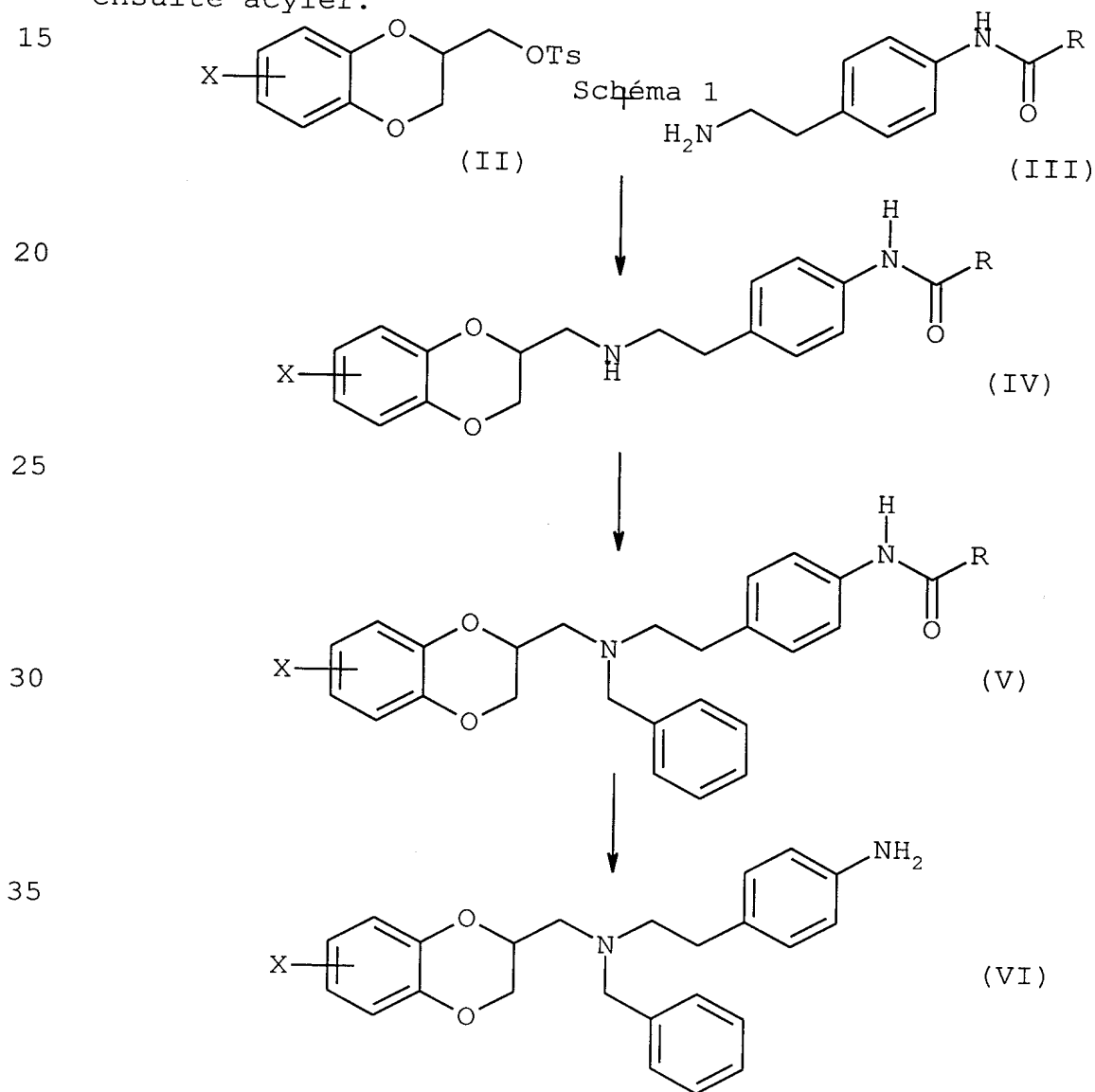
Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par des procédés illustrés par l'un des schémas suivants.

20 Selon le schéma 1, on fait réagir un composé de formule générale (II), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et Ts représente un groupe 4-méthylbenzènesulfonyle, avec un amide de formule générale (III), dans laquelle R
25 représente par exemple un groupe méthyle ou phényle ou un groupe divalent de formule CH₂ ou CH₂CH₂ dont l'autre extrémité est liée au cycle phényle en ortho de l'atome d'azote, de manière à former avec ce cycle un groupe 2-oxo-3H-indol-5-yle ou 2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-6-yle, dans un
30 solvant polaire, par exemple l'acétonitrile, à une température de 20 à 80°C, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium pour obtenir un amide de formule générale (IV). Les amides de formule générale (IV) constituent un sous ensemble des composés de formule
35 générale (I). Si on le désire on effectue ensuite la protection de la fonction amine secondaire du composé de formule générale (IV) par amination réductrice pour obtenir un composé de formule générale (V). Une réaction de saponification de ce dernier, par exemple en milieu aqueux

alcoolique en présence d'une base telle que l'hydroxyde de sodium à la température de reflux permet d'obtenir une amine de formule générale (VI).

5 Les tosylates de formule générale (II) peuvent être préparés à partir des alcools correspondants, eux-mêmes disponibles dans le commerce ou accessibles par des méthodes connues, telles que celle décrite dans *J. Med. Chem.* (1965) **8** 446.

10 On peut, si on le désire, effectuer des réactions électrophiles de façon à introduire par exemple un groupe bromo ou un groupe nitro sur le cycle benzodioxane. On peut aussi, si on le désire, effectuer la réduction d'un groupement nitro pour obtenir un groupe amino que l'on peut ensuite acyler.



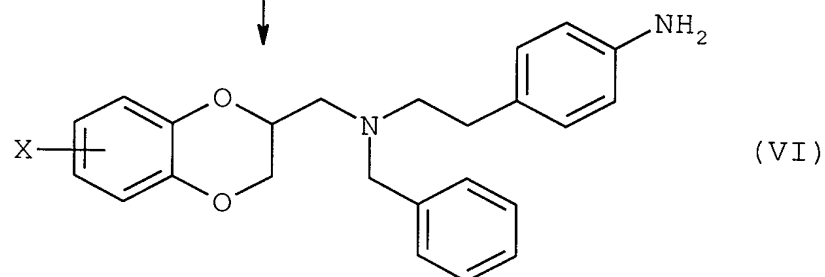
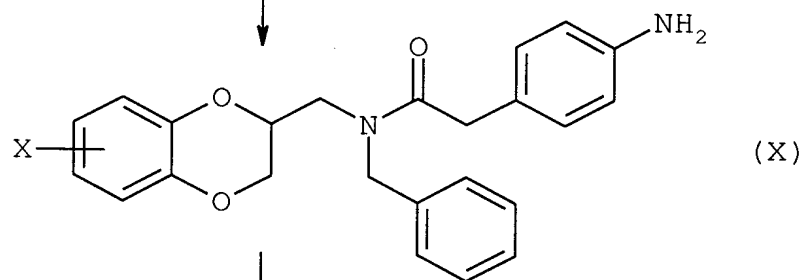
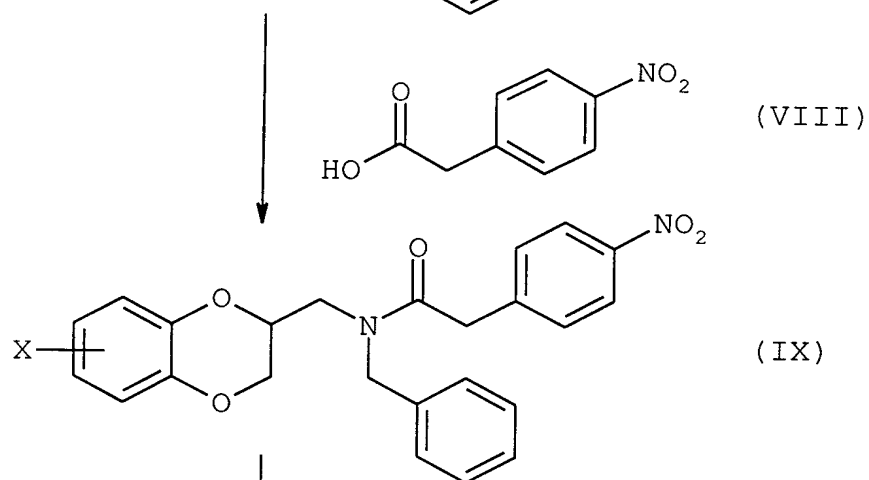
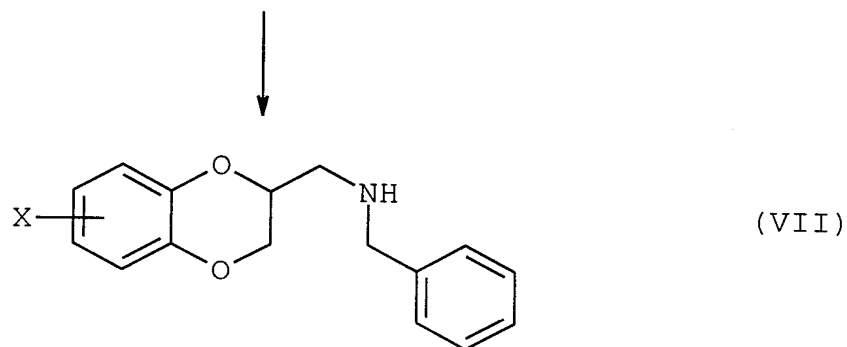
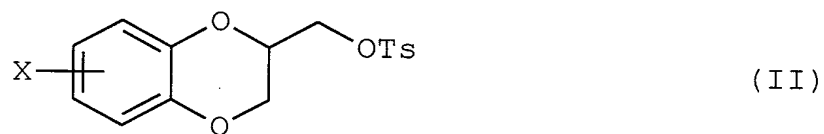
Les amides de formule générale (III) peuvent être préparés
5 à partir du 4-aminophénylacétonitrile, disponible dans le
commerce, selon toutes méthodes connues, par exemple par
action d'un chlorure d'acide de formule générale RCOCl ,
dans laquelle R représente par exemple un groupe méthyle ou
phényle, dans un solvant chloré tel que le dichloroéthane,
10 en présence d'une base telle que la triéthylamine, à une
température de 20 à 80°C, suivie d'une réduction de la
fonction nitrile par hydrogénation catalytique.

Les amines de formule générale (VI) peuvent également être
15 préparées selon un procédé illustré par le schéma 2.
Selon ce schéma on fait réagir un tosylate de formule
générale (II), tel que défini ci-dessus, avec la benzyl-
amine, dans un solvant polaire, par exemple l'acétonitrile,
à une température de 20 à 80°C, en présence d'une base
20 telle que le carbonate de potassium.

On obtient une amine de formule générale (VII), qu'on
transforme en amide de formule générale (IX) selon toutes
méthodes connues, par exemple par réaction avec l'imidazo-
lide préparé *in situ* au moyen de 1,1'-carbonylbis-1H-
25 imidazole et d'acide 4-nitrobenzèneacétique de formule
(VIII), dans un solvant étheré, par exemple le tétrahydro-
furane, à une température de 20 à 60°C. On réduit ensuite
l'amide de formule générale (IX) en amide de formule
générale (X) selon toutes méthodes connues, par exemple par
30 hydrogénation en présence de charbon palladié, dans un
solvant tel que l'éthanol, à température ambiante, hydrogé-
nation suivie d'une réduction de la fonction amide en
amine, par exemple par action d'un hydrure alcalin mixte
tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium, dans un
35 solvant étheré, par exemple le tétrahydrofurane, à une
température de 0 à 65°C.

Les amines de formule générale (VI), préparées selon les
schémas 1 ou 2, peuvent ensuite être transformées en

Schéma 2



composés de formule générale (I) selon toutes méthodes connues.

Ainsi, par exemple, lorsque R_1 représente l'hydrogène et R_2 , pris isolément, est tel que défini ci-dessus, on peut faire

5 réagir une amine de formule générale (VI) avec un chlorure d'acide carboxylique ou sulfonique de formule générale

R_2Cl , dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus, dans un solvant chloré, par exemple le dichlorométhane, en présence d'une base, par exemple la triéthylamine. On peut aussi

10 faire réagir une amine de formule générale (VI) avec un isocyanate de (C_1-C_4) alkyle ou de phényle pour obtenir un composé dans la formule duquel R_2 représente un groupe $N-(C_1-C_4)$ alkylcarbamoyle ou N -phénylcarbamoyle.

On peut encore faire réagir une amine de formule générale
15 (VI) avec le chlorure d'acide trichloroacétique, puis traiter l'intermédiaire obtenu par une amine, pour obtenir un composé dans la formule duquel R_2 représente un groupe N -phénylcarbamoyle, N -méthylcarbamoyle ou N -(2-méthoxy-éthyl)carbamoyle.

20 On soumet enfin le carboxamide ou le sulfonamide ainsi obtenu à une débenzylation catalytique ou une débenzylation par action du chloroformiate de 1-chloroéthyle suivie d'un traitement par le méthanol, méthodes bien connues de l'homme du métier.

25 On peut, bien entendu, effectuer toute transformation sur les composés intermédiaires selon toutes méthodes connues de l'homme de métier, en utilisant si nécessaire des groupements protecteurs adéquats.

30 Par exemple, on peut effectuer une réaction de couplage catalysée par le palladium pour transformer un substituant bromo en groupe cyano, aryle ou acétate d'éthyle.

On peut, si on le désire, transformer un groupe cyano en groupe ester, acide ou amide puis transformer le groupe

35 acide en groupe amide. On peut, si on le désire, transformer un groupe méthoxy ou un groupe phénylméthoxy en groupe hydroxy puis effectuer des réactions d'acylation, des réactions de Mitsunobu ou des réactions d'alkylation.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

- 5 Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de
10 ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N° 12).

15 N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]benzamide.

1.1. N-[4-(Cyanométhyl)phényl]benzamide.

On ajoute, en agitant vigoureusement, une solution de
19,7 g (0,14 mole) de chlorure de benzoyle dans 50 ml de
20 dichloroéthane à une solution de 17 g (0,129 mole) de 4-aminophénylacétonitrile et de de 15,2 g (0,15 mole) de triéthylamine dans 350 ml de dichloroéthane et on chauffe le mélange à reflux pendant 6 h.

On le concentre sous pression réduite, on reprend le résidu
25 par 300 ml d'eau et 300 ml d'éther éthylique, on recueille le précipité par filtration, on le lave à l'eau puis à l'éther et on le sèche à 60°C sous pression réduite.

On obtient 28,5 g (0,121 mole) de solide qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

30 Point de fusion : 180-181°C.

1.2. N-[4-(2-Aminoéthyl)phényl]benzamide.

On traite à température ambiante sous une pression de 0,42 MPa d'hydrogène pendant 6 h une solution de 28 g (0,118
35 mole) de N-[4-(cyanométhyl)phényl]benzamide et de 50 g environ de nickel de Raney dans 1 l d'éthanol absolu. On filtre la suspension, on concentre le filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'éther éthylique, on recueille le précipité, on le lave à l'éther éthylique et

on le sèche à 60°C sous pression réduite. On le purifie par chromatographie sur colonne d'alumine en éluant avec un mélange de diclorométhane et de méthanol.

On obtient 20 g (0,083 mole) de solide que l'on utilise tel
5 quel dans l'étape suivante.

Point de fusion : 118-120°C.

1.3. 4-Méthylbenzènesulfonate de (5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle.

10 On ajoute, en maintenant la température entre 5 et 10°C, 4,95 g (26 mmoles) de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyl à une solution de 4,5 g (24,4 mmoles) de 5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanol dans 15 ml de pyridine et on agite le mélange à température ambiante pendant 20 h.

15 On le verse sur une solution agitée de 25 ml d'acide chlorhydrique, de 50 g de glace et 50 ml d'éther éthylique. On décante le mélange, on extrait la phase aqueuse par de l'éther éthylique, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et on les sèche sur sulfate de sodium et
20 on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 7,1 g (21 mmoles) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Point de fusion : 50-52°C.

25 1.4. N-[4-[2-[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]benzamide.

On ajoute, goutte à goutte, une solution de 0,92 g (2,7 mmoles) de 4-méthylbenzènesulfonate de (5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle dans 10 ml d'acétoni-
30 trile à une solution portée à reflux de 2 g (8,3 mmoles) de N-[4-(2-aminoéthyl)phényl]benzamide dans 25 ml d'acétoni-
trile et on chauffe le mélange au reflux pendant 6 h.

On ajoute 1,38 g (1 mmole) de carbonate de potassium et on poursuit le reflux pendant 15 h.

35 On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'eau et du dichlorométhane et on élimine après 24 h d'agitation l'insoluble par filtration. On décante le mélange, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les phases organiques,

on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol et on le recristallise dans le 2-propanol.

On obtient après séchage 0,55 g (1,35 mmole) de solide.
Point de fusion : 123-124°C.

Exemple 2 (Composé N° 15).

10 (E)-2-butènedioate de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényle]acétamide (1:2).

2.1. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]benzamide.

15 On ajoute sous agitation 3,6 g (17 mmoles) de triacétoxyborohydrure de sodium à une solution de 4,4 g (10,8 mmoles) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]benzamide et de 1,2 g (11,3 mmoles) de benzaldéhyde dans 50 ml de dichloroéthane et on agite le mélange pendant 4 h.

On ajoute 0,1 ml d'acide acétique et on poursuit l'agitation pendant 20 h.

On ajoute à nouveau 0,1 ml d'acide acétique et on poursuit l'agitation pendant 7 h.

25 On ajoute sous agitation une solution saturée d'hydrogène-carbonate de sodium, on décante, on sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane. On rassemble les phases organiques, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone.

30 On obtient après séchage 5 g (10 mmoles) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

35

2.2. N-[2-(4-Aminophényl)éthyl]-5-fluoro-N-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine.

On chauffe à reflux pendant 8 h une solution de 5 g (10 mmoles) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-

2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]benzamide et de 20 ml de soude à 35% dans 100 ml de méthoxyéthanol. On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'eau et du dichlorométhane, on décante, on sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane. On rassemble les phases organiques, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite.

On obtient après séchage 3,8 g (9,7 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

2.3. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]acétamide.

On ajoute 0,082 g (1 mmole) de chlorure d'acétyle dans 5 ml de dichlorométhane à une solution de 0,4 g (1 mmole) de *N*-[2-(4-aminophényl)éthyl]-5-fluoro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine et de 0,11 g (1,1 mmole) de triéthylamine dans 10 ml de dichlorométhane et on agite le mélange à température ambiante pendant 4 h.

On ajoute de l'eau, on agite pendant 15 min supplémentaires, on décante, on sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane. On rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite.

On obtient après séchage 0,43 g (0,99 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

2.4. (*E*)-2-butènedioate de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:2).

On chauffe à reflux pendant 8 h une suspension de 0,4 g (0,92 mmole) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]acétamide, de 0,5 g de formiate d'ammonium et de 0,1 g de palladium sur charbon à 10% (50% d'humidité) dans un mélange de 15 ml de méthanol et de 1,5 ml d'eau. On élimine l'insoluble par filtration sur terre d'infusoires, on concentre le filtrat sous pression réduite, on reprend le

résidu par une solution de carbonate de sodium à 5% et du dichlorométhane. On décante, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu

5 par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,31 g (0,9 mmole) d'huile dont on prépare le fumarate.

On isole finalement 0,23 g de solide.

10 Point de fusion : 200-205°C.

Exemple 3 (Composé N° 13).

(E)-2-butènedioate de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]éthanesulfon_

15 amide (1:2).

3.1. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl] (phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]éthane_sulfonamide.

20 On ajoute 0,135 g (1 mmole) de chlorure d'éthanesulfonyle dans 2 ml de dichloroéthane à une solution de 0,4 g (1 mmole) de N-[2-(4-aminophényl)éthyl]-5-fluoro-N-(phényl_méthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine et de 0,11 g (1,1 mmole) de triéthylamine dans 10 ml de

25 dichloroéthane et on chauffe à reflux pendant 6 h.

On refroidit le mélange, on ajoute de l'eau et on agite 15 min supplémentaires. On décante, on sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par

30 chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éther.

On obtient après séchage 0,32 g (0,66 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

35 3.2. (E)-2-butènedioate de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]_phényl]éthanesulfonamide (1:2).

On chauffe à reflux pendant 4 h une suspension de 0,3 g (0,62 mmole) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-

- benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]_éthanesulfonamide, de 0,3 g de formiate d'ammonium et de 0,05 g de palladium sur charbon à 10% (50% d'humidité) dans un mélange de 10 ml de méthanol et de 1,5 ml d'eau. On
- 5 élimine l'insoluble par filtration sur terre d'infusoires, on concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par une solution de carbonate de sodium à 5% et du dichlorométhane. On décante, on sépare la phase organique, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on
- 10 rassemble les phases sorganiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.
- 15 On obtient 0,21 g (0,53 mmole) d'huile dont on prépare le fumarate. On isole 0,21 g de sel.
Point de fusion : 183-184°C.

Exemple 4 (Composé N° 19).

- 20 (E)-2-butènedioate de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]-N'-phénylurée (1:1).

- 4.1. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl] (phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-N'-phénylurée.
- 25

- On agite pendant 20 h à température ambiante une solution de 0,2 g (0,51 mmole) de N-[2-(4-aminophényl)éthyl]-5-fluoro-N-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine et de 0,065 g (0,55 mmole) d'isocyanate de phényle dans 10 ml d'éther éthylique. On concentre sous
- 30 pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique.
- 35 On obtient après séchage 0,25 g (0,49 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

4.2. (E)-2-butènedioate de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényle]-N'-phénylurée (1:1).

On chauffe à reflux pendant 6 h une solution de 0,24 g (0,47 mmole) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl] (phénylméthyl)amino]éthyl]phényle]-N'-phénylurée, de 0,3 g de formiate d'ammonium et de 0,05 g de palladium sur charbon à 10% (50% d'humidité) dans un mélange de 15 ml de méthanol et de 1 ml d'eau. On élimine l'insoluble par filtration sur terre d'infusoires, on concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par une solution de carbonate de sodium à 5% et du dichlorométhane. On décante, on sépare la phase organique, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,15 g (0,36 mmole) d'huile dont on prépare le fumarate. On isole 0,14 g de solide.

Point de fusion : 194-195°C.

Exemple 5 (Composé N° 11).

(Z)-2-butènedioate de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényle]-N'-(2-méthoxyéthyl)urée (1:1).

5.1. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl] (phénylméthyl)amino]éthyl]phényle]-trichloroacétamide.

On ajoute goutte à goutte une solution de 0,23 g (1,27 mmole) de chlorure d'acide trichloroacétique dans 3 ml de dichlorométhane à une solution de 0,45 g (1,15 mmole) de N-[2-(4-aminophényl)éthyl]-5-fluoro-N-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine et de 0,13 g (1,27 mmole) de triéthylamine dans 15 ml de dichlorométhane, préalablement refroidie à 0°C et on agite le mélange pendant 4 h à température ambiante.

On ajoute 20 ml d'eau, on décante la solution, on sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium, on la concentre sous pression réduite et on sèche le résidu sous pression réduite.

- 5 On obtient 0,6 g (1,11 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

5.2. *N*-[4-[2-[[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényle]-*N'*-(2-méthoxyéthyl)urée.

- 10 On chauffe pendant 2 h à 80°C une solution de 0,4 g (0,75 mmole) de *N*-[4-[2-[[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényle]-trichloro-
15 acétamide, de 0,075 g (1 mmole) de 2-méthoxyéthylamine et de 0,32 g (2,3 mmoles) de carbonate de potassium dans 2 ml de *N,N*-diméthylformamide. On ajoute 20 ml d'eau, on extrait le mélange par du dichlorométhane, on lave la phase orga-
20 nique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone.
On isole 0,34 g (0,69 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

- 25 5.3. (*Z*)-2-butènedioate de *N*-[4-[2-[[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényle]-*N'*-(2-méthoxyéthyl)urée (1:1).

- On chauffe à reflux pendant 8 h une solution de 0,3 g (0,61 mmole) de *N*-[4-[2-[[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényle]-*N'*-(2-
30 méthoxyéthyl)urée, de 0,5 g de formiate d'ammonium et de 0,05 g de palladium sur charbon à 10% (50% d'humidité) dans un mélange de 15 ml de méthanol et de 1 ml d'eau. On élimine l'insoluble par filtration sur terre d'infusoires,
35 on concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et du dichlorométhane. On décante la solution, on sépare la phase organique, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les phases organiques, on les

lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient
5 0,16 g (0,4 mmole) d'huile dont on prépare le sel d'acide maléique. On isole 0,165 g de solide.
Point de fusion : 198-199°C.

Exemple 6 (Composé N°20).

10 *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)_méthyl]amino]éthyl]phényl]-4,5-dihydro-oxazolidin-2-(3*H*)-one.

6.1. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-*N'*-éthylurée.
15

On ajoute 0,119 g (1,1 mmole) de chloroformiate d'éthyle à une solution de 0,126 g (1,5 mmole) d'hydrogénocarbonate de sodium et de 0,4 g (1 mmole) de *N*-[2-(4-aminophényl)éthyl]-
20 5-fluoro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine dans 10 ml d'un mélange 90/10 de tétrahydrofurane et d'eau et on agite le mélange à température ambiante pendant 2 h.

On le concentre sous pression réduite et on reprend le
25 résidu par une solution de carbonate de sodium à 5% et du dichlorométhane. On décante le mélange, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la concentre sous pression réduite et on sèche le résidu sous pression réduite.

30 On obtient 0,46 g (1 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

6.2. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-4,5-
35 dihydro-oxazolidin-2-(3*H*)-one.

On chauffe pendant 1 h à 140°C une solution de 0,4 g (0,86 mmole) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-*N'*-éthylurée, de 0,88 g (10 mmoles) de 1,3-dioxolane-2-one et 13,8 mg

(0,1 mmole) de carbonate de potassium préalablement broyé dans 5 ml de *N,N*-diméthylformamide. On concentre le milieu sous pression réduite, on reprend le résidu par une solution de carbonate de sodium à 5% et du dichlorométhane, on décante la solution, on extrait la phase aqueuse par du diclorométhane, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique. On isole 0,37 g (0,8 mmole) d'huile qu'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

6.3. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]-4,5-dihydro-oxazolidin-2-(3*H*)-one.

On chauffe à reflux pendant 6 h une solution de 0,35 g (0,76 mmole) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-4,5-dihydro-oxazolidin-2-(3*H*)-one, de 0,3 g de formiate d'ammonium et de 0,05 g de palladium sur charbon à 10% (50% d'humidité) dans un mélange de 10 ml de méthanol et de 1 ml d'eau. On élimine l'insoluble par filtration sur terre d'infusoires, on concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par une solution de carbonate de potassium à 10% et du dichlorométhane. On décante la solution, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 0,185 g (0,5 mmole) d'huile que l'on recristallise dans le 2-propanol. On isole après séchage 0,125 g de solide. Point de fusion : 111-112°C.

Exemple 7 (Composé N°28).

Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[(7-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

5 7.1. 2-(Hydroxyméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-7-carbonitrile.

On chauffe à 200°C pendant 5 h une solution de 1 g (4 mmoles) de 7-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanol et de 0,55 g (2,4 mmoles) de cyanure cuivreux dans 15 ml de
10 1-méthylpyrrolidin-2-one. On refroidit la solution, on ajoute 50 ml d'éther diéthylique et 50 ml d'ammoniaque à 15%. On décante la solution, on extrait la phase aqueuse par de l'éther diéthylique, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate
15 de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone. On obtient 0,45 g (2,35 mmoles) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

20

7.2. 4-Méthylbenzènesulfonate de (7-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle.

On ajoute une solution de 0,5 g (2,6 mmoles) de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle dans 1 ml de pyridine à une
25 solution de 0,44 g (2,3 mmoles) de 2-(hydroxyméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-7-carbonitrile dans 1 ml de pyridine préalablement refroidie, on agite le mélange en laissant remonter la température et on l'abandonne plusieurs heures à température ambiante.

30 On le concentre sous pression réduite, on ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle. On décante la solution, on extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on rassemble les phases organiques, on les lave par une solution d'acide chlorhydrique diluée puis à l'eau saturée
35 en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane.

On obtient après séchage 0,45 g (1,44 mmole) de solide que

l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

7.3. Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[(7-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

On chauffe à reflux pendant 70 h une solution de 0,45 g (1,44 mmole) de 4-méthylbenzènesulfonate de (7-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle, de 0,55 g (3,1 mmole) de *N*-[4-(2-aminoéthyl)phényl]acétamide et de 0,24 g (1,75 mmole) de carbonate de potassium dans 17 ml d'acéto-nitrile. On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'eau et du dichlorométhane, on décante la solution, on extrait la phase aqueuse par du dichloro-méthane, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient après séchage 0,4 g (1,14 mmole) d'huile dont on prépare le chlorhydrate.

Pont de fusion : 248-250°C.

Exemple 8 (Composé N°26).

Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]benzamide (1:1).

8.1. 7-Chloro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine.

On chauffe au reflux pendant 28 h une solution de 25,09 g (0,071 mole) de 4-méthylbenzènesulfonate de (7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle, de 29 g (0,210 mole) de carbonate de potassium et de 25 ml (0,229 mole) de benzylamine dans 200 ml d'acétonitrile. On concentre sous pression réduite, on ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on décante la solution, on extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le

résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 16,25 g (0,056 mole) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5

8.2. *N*-[(7-Chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]-*N*-(phénylméthyl)-4-nitrophénylacétamide.

On chauffe à reflux pendant 3 h une solution de 11,02 g (60,2 mmoles) d'acide 4-nitrophénylacétique et de 9,94 g (61,3 mmoles) de 1,1'-carbonylbis-1*H*-imidazole dans 400 ml de tétrahydrofurane. On refroidit la solution, on ajoute 15,91 g (54,9 mmoles) de 2-[(phénylméthyl)amino]méthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carbonitrile dans 50 ml de tétrahydrofurane, on agite à température ambiante pendant 18 h, on concentre sous pression réduite, on ajoute de l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 18,19 g (40,2 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

8.3. 4-Amino-*N*-[(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]-*N*-(phénylméthyl)phénylacétamide.

On traite sous pression d'hydrogène une solution de 17,85 g (39,41 mmoles) de *N*-[(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]-*N*-(phénylméthyl)-4-nitrophénylacétamide dans 525 ml d'éthanol absolu en présence de 3,37 g de palladium à 5% sur charbon (humide). On élimine l'insoluble par filtration, on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient après séchage 12,49 g (29,6 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

8.4. *N*-[2-(4-Aminophényl)éthyl]-7-chloro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine.

- On ajoute goutte à goutte une solution de 11,95 g (28,3 mmoles) de 4-amino-*N*-[(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]-*N*-(phénylméthyl)phénylacétamide dans 170 ml de tétrahydrofurane à une suspension de 2,14 g (51,6 mmoles) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 260 ml de tétrahydrofurane et on chauffe le milieu vers 50°C pendant 7 h.
- 10 On le refroidit par un bain de glace, on ajoute successivement 12 ml soude à 35% et 10 ml d'eau, on agite et on sépare l'insoluble par filtration, on concentre le filtrat sous pression réduite, on ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on décante la solution, on extrait la phase
- 15 aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite.
- On obtient 11,61 g (28,3 mmoles) de produit que l'on
- 20 utilise tel quel dans l'étape suivante.

8.5. *N*-[4-[2-[[[7-Chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]benzamide.

- On ajoute goutte à goutte 0,52 ml (4,43 mmoles) de chlorure de benzoyle à une solution de 1,5 g (3,67 mmoles) de *N*-[2-(4-aminophényl)éthyl]-7-chloro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine et de 0,878 ml (5,54 mmoles) de triéthylamine dans 16 ml de dichlorométhane, et on agite le mélange à température ambiante pendant 6 h
- 30 30 min.

- On ajoute de l'eau, on décante la solution, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en
- 35 éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.
- On obtient 1,23 g de produit impur que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

8.6. Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[(7-Chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]benzamide (1:1).

On ajoute sous agitation à température ambiante 0,36 ml
5 (3,2 mmoles) de chloroformiate de 1-chloroéthyle à une solution de 0,7 g (1,36 mmole) de *N*-[4-[2-[[(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl] (phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]benzamide dans 15 ml de dichloroéthane et on chauffe à reflux pendant 6 h.

10 On concentre le mélange sous pression réduite, on reprend le résidu dans le méthanol, et on chauffe au reflux à nouveau pendant 6 h.

On refroidit la suspension, on recueille le précipité par filtration, on ajoute de l'acétate d'éthyle et de l'ammo-
15 niaque, on décante la solution, on extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le
20 résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 0,125 g (0,3 mmole) de produit dont on prépare le chlorhydrate.

Point de fusion : 292-294°C.

25

Exemple 9 (Composé N°6).

(*E*)-2-butènedioate de [4-[2-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]carbamate d'éthyle (1:1).

30 9.1. [4-[2-[[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl] (phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]carbamate d'éthyle.

On ajoute sous agitation à température ambiante 0,43 ml
(4,4 mmoles) de chloroformiate d'éthyle à une solution de
1,5 g (4 mmoles) de *N*-[2-(4-aminophényl)éthyl]-*N*-(phényl-
35 méthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine et de 0,68 ml (4,8 mmoles) de triéthylamine dans 18 ml de dichlorométhane et on agite le mélange à température ambiante pendant environ 30 h.

On ajoute de l'eau, on extrait la phase aqueuse par du

dichlorométhane, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 0,80 g (1,8 mmole) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

- 10 9.2. (E)-2-butènedioate de [4-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényle]carbamate d'éthyle (1:1).

On traite sous pression d'hydrogène une solution de 0,72 g (1,6 mmole) de [4-[2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényle]carbamate d'éthyle et de 1,7 ml d'acide acétique dans 20 ml de méthanol en présence de 0,44 g d'hydroxyde de palladium à 20% sur charbon (humide). On élimine l'insoluble par filtration, on concentre le filtrat sous pression réduite, on ajoute de l'acétate d'éthyle et de l'ammoniaque, on décante la solution, on extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 0,29 g (0,8 mmole) de produit dont on prépare le fumarate.

30 Point de fusion : 140-141°C.

Exemple 10 (Composé N° 46).

Fumarate de N-[4-[2-[(5-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényle]acétamide (1:2).

35

10.1. 5-Bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanol.

On ajoute, goutte à goutte, une solution de 11,2 g (0,2 mole) de potasse dans 50 ml d'éthanol et 5 ml d'eau à une solution, préalablement chauffée à reflux, de 35 g (0,172

- mole) de 6-bromo-2-méthoxyphénol et de 46,3 g (0,5 mole) d'épichlorhydrine dans 50 ml d'éthanol. On poursuit le reflux pendant 4h, on concentre sous pression réduite et on reprend le résidu par 200 ml de soude à 5% et 100 ml de dichlorométhane. Après décantation, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane. On isole 41 g (0,158 mole) de produit sous forme d'huile que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.
- On chauffe à reflux pendant 3 h sous forte agitation 39 g (0,150 mole) du produit précédent en solution dans 300 ml d'acide bromhydrique à 48%. On verse le milieu réactionnel sur un mélange glace-eau, on extrait par du dichlorométhane, on lave la phase organique à l'eau et on la sèche sur sulfate de sodium.
- On concentre sous pression réduite et on obtient 33 g d'huile que l'on utilise sans autre purification.
- On ajoute une solution de 20 g de potasse dans 120 ml d'eau à une solution de 33 g du produit précédent en solution dans 120 ml de méthanol. On chauffe le milieu réactionnel pendant 4h à reflux, on concentre sous pression réduite, on ajoute de l'eau et du dichlorométhane, on décante la solution et on sèche la phase organique sur sulfate de sodium. Après concentration, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éther. On isole 21 g (86 mmoles) de solide.
- Point de fusion : 84-86°C.

10.2. 4-Méthylbenzènesulfonate de (5-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle

- On opère comme dans l'exemple 1.3 à partir de 3 g d'alcool, 2,5 g de chlorure de tosyle et 20 ml de pyridine. On isole après traitement 4,7 g de produit sous forme d'huile.

10.3. Fumarate de *N*-[4-[2-[[(5-Bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:2).

On opère comme dans l'exemple 7.3. à partir de 5,35 g de *N*-[4-(2-aminoéthyl)phényl]acétamide et 4,6 g de 4-méthylbenzènesulfonate de (5-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle. On isole après traitement 3,7 g d'une huile dont on prépare le fumarate.

Point de fusion : 235-236°C.

10

Exemple 11 (Composé N° 54).

Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[(5-trifluorométhylsulfonyloxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide

15

11.1. 4-Méthylbenzènesulfonate de (5-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle

On ajoute, goutte à goutte, 3,1 ml d'une solution 1M de tribromure de bore dans le dichlorométhane à une solution, préalablement refroidie à -60°C, de 1 g (2,85 mmoles) de 4-méthylbenzènesulfonate de (5-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle dans 20 ml de dichlorométhane. On laisse revenir à température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 2h. On verse le milieu réactionnel sur un mélange eau-glace, on décante, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On isole 0,92 g (2,7 mmoles) de produit que l'on utilise tel dans l'étape suivante.

30

11.2. 4-Méthylbenzènesulfonate de (5-trifluorométhylsulfonyloxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle.

On ajoute 0,23 g (0,8 mmole) d'anhydride trifluoroacétique à une solution, refroidie à 5-10°C, de 0,25 g (0,74 mmole) du produit ci-dessus dans 5 ml de pyridine. On agite 6h à température ambiante, on ajoute 0,023 g supplémentaire d'anhydride trifluoroacétique puis on chauffe le mélange pendant 8 h à 50-55°C. On ajoute un mélange glace-eau, on acidifie par de l'acide chlorhydrique concentré et on

35

extrait par du dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On obtient 0,3 g d'une huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

5

11.3. Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[[5-trifluorométhylsulfonyloxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

On opère comme dans l'exemple 7.3. à partir de 0,27 g de 4-méthylbenzènesulfonate de (5-trifluorométhylsulfonyloxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle obtenu précédemment et 0,31 g de *N*-[4-(2-aminoéthyl)phényl]acétamide. On obtient après traitement 0,15 g d'une huile dont on prépare le chlorhydrate.

15 Point de fusion: 259-260°C

Exemple 12 (Composé N° 65).

Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[[8-(3-thiényleméthoxy)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

20

12.1. 4-Méthylbenzènesulfonate de [8-(3-thiényleméthoxy)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle.

On ajoute 1,12 g (4,44 mmoles) de 1,1'-azodicarbonyldipipéridine à une solution refroidie par un bain de glace à 0°C de 1,12 ml de tributylphosphine dans 10 ml de tétrahydrofurane.

On agite à 0°C pendant 1 h, on ajoute 0,5 g (4,44 mmoles) de (3-thiényle)méthanol, on poursuit l'agitation pendant 45 min et on ajoute 0,5 g (1,48 mmoles) de

30

4-méthylbenzènesulfonate de (8-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle. Après retour à température ambiante, on laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant 20 h. On ajoute de l'éther éthylique, on élimine l'insoluble par filtration et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane. On obtient 0,35 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

35

12.2. Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[8-(3-thiénylméthoxy)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

On chauffe pendant 6h à 90°C un mélange de 0,27 g (1,53 mmol) de *N*-[4-(2-aminoéthyl)phényl]acétamide, de 0,33 g (0,76 mmol) de 4-méthylbenzènesulfonate de [8-(3-thiénylméthoxy)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle et 0,21 g (1,53 mmol) de carbonate de potassium dans 5 ml de diméthylformamide. On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'eau et de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice et on en prépare le chlorhydrate. On obtient 0,053 g de solide.

Point de fusion : 206-207°C

Exemple 13 (Composé N° 51).

Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[8-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1). On agite une solution de 1,79 g (4,1 mmol) de *N*-[4-[2-[[8-phénylméthoxy)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide et de 0,22 g de charbon palladié dans 22 ml d'éthanol sous pression d'hydrogène (4 bars) pendant 5 h. On élimine l'insoluble par filtration, On concentre sous pression réduite et on obtient 1,17 g (3,4 mmol) de produit dont on prépare le chlorhydrate.

Point de fusion : 253-255°C.

Exemple 14 (Composé N° 49).

Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[8-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

14.1. Acétate de [(8-phénylméthoxy)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle.

On agite pendant 20 h à température ambiante une solution de 6,5 g (23,9 mmol) de 8-(phénylméthoxy)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl-méthanol et de 2,7 ml d'anhydride

acétique dans 50 ml de pyridine. On refroidit, on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré et de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On obtient
5 7,7 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

14.2. Acétate de [(8-trifluorométhylsulfonyloxy)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]méthyle.

10 On agite une solution de 7,28 g (23,16 mmoles) d'acétate de [(8-phénylméthoxy)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]méthyle et de 0,61 g de charbon palladié dans 125 ml d'éthanol sous pression d'hydrogène (0,4 MPa) pendant 4 h. On élimine l'insoluble par filtration, on concentre sous
15 pression réduite et on obtient 5,16 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole 4,91 g (21,9 mmoles) de produit. On ajoute sous agitation 2,94 ml de triéthylamine puis
20 3,55 ml (21,14 mmoles) d'anhydride trifluoroacétique à une solution, préalablement refroidie par un bain de glace, de 4,74 g (21,14 mmoles) du composé obtenu ci-dessus dans 100 ml de dichlorométhane. On agite 30 min à 0°C puis 2 h 30 à température ambiante. On verse le milieu
25 réactionnel sur une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on décante, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de
30 dichlorométhane et de méthanol. On obtient 6,2 g (17,4 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

35 14.3. 2-(Hydroxyméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-8-carbonitrile.

On ajoute 0,264 g de tétrakis(triphénylphosphine)pal_ladium(0) puis 0,463 g de cyanure de zinc à une solution, préalablement dégazée, de 2 g (5,6 mmoles) d'acétate de [(8-trifluorométhylsulfonyloxy)-2,3-dihydro-1,4-benzo_

dioxin-2-yl)méthyle dans 8 ml de diméthylformamide. On chauffe au reflux pendant 3 h 30, on refroidit, on verse le mélange sur une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après extraction par de l'acétate

5 d'éthyle, concentration sous pression réduite et purification par chromatographie sur colonne de gel de silice du résidu, on obtient 0,8 g (3,4 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

On hydrolyse 0,74 g (3,17 mmoles) du composé obtenu ci-dessus par une solution de 0,44 g de carbonate de potassium dans 7 ml de méthanol et 2 ml d'eau. Après traitement et purification sur colonne de gel de silice, on obtient 0,57 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape

15

14.4. Chlorhydrate de N-[4-[2-[[(8-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

On opère comme dans les exemples précédents pour transformer l'alcool en dérivé tosylé qui est mis en réaction avec le N-[4-(2-aminoéthyl)phényl]acétamide pour obtenir le composé désiré dont on prépare le chlorhydrate. Point de fusion : 257-259°C

25 Exemple 15 (Composé N° 63).

Chlorhydrate de N-[4-[2-[[((2S)-7-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

30 15.1. (2S)-2-(Hydroxyméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-7-carbonitrile.

On chauffe à reflux pendant 5 h une solution de 0,74 g (3 mmoles) de (2S)-7-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanol et de 0,41 g (4,6 mmoles) de cyanure cuivreux dans 12 ml de 1-méthylpyrrolidin-2-one. On refroidit la solution, on ajoute 50 ml d'éther diéthylique et 50 ml d'ammoniaque à 15%. On décante la solution, on extrait la phase aqueuse par de l'éther diéthylique, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression

réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur
colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de
dichlorométhane et d'acétone. On obtient 0,54 g (2,83
mmoles) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape
5 suivante.

15.2. 4-Méthylbenzènesulfonate de ((2R)-7-cyano-2,3-
dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle.

On ajoute une solution de 0,28 g (1,47 mmoles) de chlorure
10 de 4-méthylbenzènesulfonyle dans 0,6 ml de pyridine à une
solution de 0,25 g (1,3 mmoles) de (2S)-2-(hydroxyméthyl)-
2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-7-carbonitrile dans 0,6 ml de
pyridine préalablement refroidie, on agite le mélange en
laissant remonter la température et on l'abandonne
15 plusieurs heures à température ambiante.

On le concentre sous pression réduite, on ajoute de l'eau
et du dichlorométhane. On décante la solution, on extrait
la phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les
phases organiques, on les lave à l'eau puis par une
20 solution d'acide chlorhydrique diluée, on les sèche sur
sulfate de sodium et on les concentre sous pression
réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur
colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de
dichlorométhane et d'acétone.
25 On obtient après séchage 0,24 g (0,77 mmole) de solide que
l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

15.3. Chlorhydrate de N-[4-[2-[[[(2R)-7-cyano-2,3-dihydro-
1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]-
30 acétamide (1:1).

On chauffe à reflux pendant 48 h une solution de 0,24 g
(0,76 mmole) de 4-méthylbenzènesulfonate de [(2S)-7-cyano-
2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle, de 0,27 g (1,5
mmoles) de N-[4-(2-aminoéthyl)phényl]acétamide et de 0,11 g
35 (0,8 mmole) de carbonate de potassium dans 10 ml d'acéto-
nitrile. On concentre sous pression réduite, on reprend le
résidu par de l'eau et du dichlorométhane, on décante la
solution, on extrait la phase aqueuse par du dichloro-
méthane, on rassemble les phases organiques, on les lave à

l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

- 5 On obtient après séchage 0,2 g (0,57 mmole) de produit dont on prépare le chlorhydrate.

Point de fusion : 245-248°C.

$[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ (c = 0,2 ; CH₃OH)

- 10 Exemple 16 (Composé N° 61).

Chlorhydrate de N-[4-[2-[[[5-méthoxy-7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

- 15 16.1. 4-Méthylbenzènesulfonate de (5-méthoxy-7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle.

- On ajoute une solution de 3,5 g (10 mmoles) de 4-méthylbenzènesulfonate de (5-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle dans 40 ml d'acide acétique à une solution, préalablement refroidie à 10°C, de 4,4 g d'acide nitrique à 56% dans 30 ml d'acide acétique. On maintient la température pendant 1 h puis on abandonne le mélange au froid pendant la nuit. Après retour à température ambiante et 2 h d'agitation, on ajoute de la glace. On recueille le solide par filtration, on le lave à l'eau puis par une solution de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau. On le sèche sous pression réduite et on le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. Les premières fractions, après concentration sous pression réduite, sont reprises dans l'éthanol à chaud. On recueille le solide que l'on lave à l'éthanol et sèche. On isole ainsi 1,1 g de 4-méthylbenzènesulfonate de (5-méthoxy-7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle (pureté RMN 95%). Les fractions suivantes permettent de récupérer 0,64 g de (5-méthoxy-8-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle. Les produits sont utilisés tels quels dans les étapes ultérieures.

16.2. Chlorhydrate de N-[4-[2-[[(5-méthoxy-7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

On opère comme dans l'exemple 7.3.

5 Point de fusion : 245-250°C

Exemple 17 (Composé N° 56).

Chlorhydrate de N-[4-[2-[[(8-bromo-5-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide
10 (1:1).

17.1. 4-Méthylbenzènesulfonate de (8-bromo-5-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle.

On ajoute, goutte à goutte, une solution de 1 g (6,25
15 mmoles) de brome dans 1 ml d'acide acétique à une solution de 2 g (5,7 mmoles) de 4-méthylbenzènesulfonate de (5-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle et de 0,7 g d'acétate de sodium dans 20 ml d'acide acétique. On agite pendant 3h à température ambiante, on concentre sous
20 pression réduite, on reprend le résidu par de l'eau et du dichlorométhane. On décante, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les phase organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le
25 résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient 1,85 g (4,3 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

30 17.2. Chlorhydrate de N-[4-[2-[[(8-bromo-5-méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

On opère comme dans l'exemple 7.3.

Point de fusion : 225-227°C

35

Exemple 18 (Composé N° 52).

Chlorhydrate de N-[4-[2-[[[7-acétamido-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

5 18.1. 4-Méthylbenzènesulfonate de (7-acétamido-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle.

On introduit dans un appareil de Parr une solution de 1,7 g (4,65 mmoles) de 4-méthylbenzènesulfonate de (7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle et du nickel de Raney
10 dans 50 ml d'éthanol. On maintient la solution sous agitation à température ambiante sous pression d'hydrogène (0,4 MPa) pendant 30 min. On élimine l'insoluble par filtration et on concentre sous pression réduite. On obtient 1,35 g (4 mmoles) de produit que l'on met en
15 solution dans 45 ml de dichlorométhane en présence de 0,62 g de triéthylamine. On ajoute 0,47 g (6 mmoles) de chlorure d'acétyle et on laisse agiter 20 h à température ambiante. On ajoute de l'eau, on décante, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les
20 phase organiques, on les lave et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 1,35 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

25

18.2. Chlorhydrate de N-[4-[2-[[[7-acétamido-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]_acétamide (1:1).

On opère comme dans l'exemple 7.3.

30 Point de fusion : 210-212°C.

Exemple 19 (Composé N° 39).

Chlorhydrate de 2-[[[2-(4-(acétylamino)phényl]éthyl]amino]_méthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-7-carboxamide (1:1).

35

19.1 2-(Hydroxyméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-7-carboxamide

On agite pendant 1 h à 45-50°C une solution de 0,53 g (2,77 mmoles) de 2-(hydroxyméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-

7-carbonitrile, de 0,8 g de potasse dissous préalablement dans 3,2 ml d'eau et de 15 g d'une solution d'eau oxygénée à 3%. On refroidit le milieu réactionnel, on recueille le solide par filtration, on le lave par du dichlorométhane et on le sèche sous pression réduite. On obtient 0,4 g (1,9 mmol) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

19.2. Chlorhydrate de 2-[[[2-[4-(acétylamino)phényl]éthyl]amino]méthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-7-carboxamide (1:1).

On opère comme dans les exemples 1.3 et 7.3 pour obtenir le composé désiré.

Point de fusion : 262-263°C

Exemple 20 (Composé N° 37)

Maléate de 2-[[[2-[4-(acétylamino)phényl]éthyl]amino]méthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carboxylate d'éthyle (1:1).

20.1. 2-[[[2-(4-aminophényl)éthyl](phénylméthyl)amino]méthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carboxylate d'éthyle.

On sature en acide chlorhydrique gazeux à froid une solution de 0,3 g (0,68 mmole) de N-[4-[2-[[6-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phénylacétamide dans 15 ml d'éthanol absolu. On chauffe au reflux pendant 12 h, on concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et du dichlorométhane, on décante la solution, on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on la concentre sous pression réduite et on purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique. On obtient après séchage 0,22 g (0,49 mmole) d'huile que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

20.2 2-[[[2-[4-(acétylamino)phényle]éthyle](phénylméthyle)amino]méthyle]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carboxyle d'éthyle

On ajoute 0,037 g (0,47 mmole) de chlorure d'acétyle dans 1
5 ml de dichlorométhane à une solution de 0,2 g (0,45 mmole)
de 2-[[[2-(4-aminophényle]éthyle](phénylméthyle)amino]méthyle]-
2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carboxyle d'éthyle et de
0,0495 g (0,49 mmole) de triéthylamine dans 10 ml de
dichlorométhane. On agite pendant 2h à température
10 ambiante, on ajoute de l'eau, on décante la solution, on
lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de
sodium et on la concentre sous pression réduite. On isole
après séchage sous pression réduite 0,215 g (0,44 mmole)
d'huile que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

15 20.3. Maléate de 2-[[[2-[4-(acétylamino)phényle]éthyle]amino]méthyle]-2,3-dihydro-
1,4-benzodioxin-6-carboxyle d'éthyle (1:1).

On porte à reflux pendant 4h une solution de 0,2 g (0,41
20 mmole) de 2-[[[2-[4-(acétylamino)phényle]éthyle](phénylméthyle)amino]méthyle]-2,3-
dihydro-1,4-benzodioxin-6-carboxyle d'éthyle, de 0,3 g de
formiate d'ammonium et de 0,03 g de palladium sur charbon à
10% (50% d'humidité) dans un mélange de 10 ml de méthanol
25 et de 0,7 ml d'eau. On élimine l'insoluble par filtration
sur célite, on concentre sous pression réduite, on reprend
le résidu par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium
et du dichlorométhane. On décante la solution, on sépare la
phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur
30 sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite.
On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel
de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et
de méthanol. On obtient après séchage 0,14 g (0,35 mmole)
d'huile dont on prépare le sel d'acide maléique. On obtient
35 0,1 g (0,19 mmole) de solide.

Point de fusion : 187 - 188°C

Exemple 21 (Composé N° 35).

Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[7-thiényle-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle]amino]éthyle]phényle]acétamide (1:1).

5 21.1. *N*-[4-(cyanométhyle)phényle]acétamide.

On ajoute goutte à goutte sous agitation 10,6 ml (0,149 mole) de chlorure d'acétyle dans une solution de 16,4 g (0,124 mole) de 4-aminophénylacétonitrile et de 22,5 ml de triéthylamine dans 250 ml de dichlorométhane. Après
10 l'addition, on agite 17 h à température ambiante, On ajoute de l'eau, on décante la solution, on lave la phase organique successivement par une solution d'hydrogène-
carbonate de sodium, par de l'eau, par une solution d'acide chlorhydrique 1N et par de l'eau. On la sèche sur sulfate
15 de sodium, on la concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'éther éthylique, on recueille le précipité par filtration, on le lave à l'éther éthylique et on le sèche sous pression réduite. On isole 17,6 g (0,101 mole) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape
20 suivante.

21.2. *N*-[4-(2-aminoéthyle)phényle]acétamide.

On traite sous pression d'hydrogène une solution de 17,4 g (0,098 mole) de *N*-[4-(cyanométhyle)phényle]acétamide dans 1 l
25 d'éthanol en présence de 16 g environ de nickel de Raney préalablement rincé à l'éthanol. On élimine l'insoluble par filtration, on concentre sous pression réduite, on ajoute du dichlorométhane, on recueille le précipité par
filtration, on le lave, on le retraits à chaud dans le
30 toluène et on recueille à nouveau le précipité que l'on lave à l'éther éthylique. Après séchage, on obtient 8,4 g (0,047 mole) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

35 21.3. 4-Méthylbenzènesulfonate de [7-(2-thiényle)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle.

On dégaze à l'argon pendant 15 min une solution de 2,5 g (6,25 mmoles) de 4-méthylbenzènesulfonate de (7-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle, de 1,04 g (8,1

mmoles) d'acide 2-thiophèneboronique et de 1,9 g (12,5 mmoles) de fluorure de césium dans 65 ml de diméthoxy-éthane. On ajoute 1,1 g (0,9 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0), on chauffe à reflux pendant 7 h.

- 5 On ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on décante la solution, on lave la phase organique par une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice
10 en éluant avec du dichlorométhane et on recristallise le solide dans l'éthanol. On obtient après séchage 1,36 g (3,38 mmoles) de produit qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

- 15 21.4. Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[[7-(2-thiényle)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]méthyle]amino]éthyle]phényle]-acétamide (1:1).

- On chauffe à reflux pendant 73 h une solution de 1,25 g (3,1 mmoles) de 4-méthylbenzènesulfonate de [7-(2-thiényle)-
20 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]méthyle, de 1,10 g (6,17 mmoles) de *N*-[4-(2-aminoéthyle]phényle]acétamide et de 0,55 g de carbonate de potassium dans 45 ml d'acétonitrile. On concentre sous pression réduite, on ajoute de l'eau et du dichlorométhane, on décante la solution, on extrait la
25 phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium, on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice
30 en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 1,2 g (2,93 mmoles) de solide dont on prépare le sel d'acide chlorhydrique qui est recristallisé dans l'éthanol. On isole après séchage 0,4 g (0,98 mmole) de solide.

- 35 Point de fusion : 257-259°C

Exemple 22 Composé N° 62).

Fumarate de 2-[[[2-[4-(acétylamino)phényl]éthyl]amino]-méthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-acétate d'éthyle (1:2).

5

22.1. [(5-Bromo-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)éther

On agite vigoureusement pendant 6h une solution de 5 g (20,4 mmoles) de 5-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanol, de 4,3 g (25 mmoles) de bromure de benzyle et de

10 0,7 g d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium dans 100 ml de soude à 50% et 100 ml de tétrahydrofurane. On décante, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les phases organiques, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On

15 purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane. On obtient 6,5 g d'huile que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

20 22.2. 2-[(phénylméthoxy)méthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-acétate d'éthyle

On chauffe pendant 4h à 80°C une solution préalablement dégazée de 3 g (8,95 mmoles) de [(5-Bromo-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)éther, de 4,37 g (11,6 mmoles) de

25 (tributylstannyl)acétate d'éthyle, de 2,63 g (11,6 mmoles) de bromure de zinc et de 0,08 g (0,1 mmole) de chlorure de bis[tris-[(2-méthyl)phényl]]phosphine palladium(II) dans 20 ml de diméthylformamide. On ajoute 0,02 g de catalyseur, on poursuit le chauffage pendant 4h, on verse le milieu

30 refroidi dans un mélange de 100 ml d'eau et de 50 ml d'éther éthylique. Après décantation, on extrait la phase aqueuse, on rassemble les phases organiques, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur

35 colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient 2,2 g (6,4 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

22.3. 2-(Hydroxyméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-acétate d'éthyle.

On effectue à 60°C une débenzylation sous pression d'hydrogène en présence de charbon palladié à partir du composé précédent pour obtenir le composé désiré.

22.4. Fumarate de 2-[[[2-[4-(acétylamino)phényle]éthyl]amino]méthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-acétate d'éthyle (1:2).

On opère comme dans les exemples 1.3 et 7.3 pour obtenir le composé désiré dont on prépare le sel d'acide fumarique. Point de fusion : 181-182°C.

Exemple 23 (Composé N° 67).

15 Chlorhydrate de N-[4-[2-[[[8-Méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényle]-N-méthylpropanamide

23.1. N-[4-[2-[[[8-Méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényle]-N-méthylpropanamide.

On ajoute goutte à goutte une solution de 0,5 g (1,1 mmoles) de N-[4-[2-[[[8-Méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényle]-propanamide dans 3 ml de tétrahydrofurane à une suspension de 0,044 g (1,1 mmoles) d'hydruure de sodium à 60% préalablement lavé au pentane dans 10 ml de tétrahydrofurane. On chauffe à 60°C pendant 1 h, on refroidit le milieu, on ajoute à température ambiante 0,163 g (1,15 mmoles) d'iode de méthyle, on poursuit l'agitation pendant 16h. On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par du dichlorométhane et de l'eau, on décante, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On obtient 0,5 g (1,05 mmoles) d'huile que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

23.2. Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[[8-Méthoxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]-*N*-méthylpropanamide.

On effectue une débenzylation comme dans l'exemple 2.4 pour
5 obtenir le composé désiré dont on prépare le chlorhydrate.
Point de fusion : 131-132°C.

Exemple 24 (Composé N° 76).

Chlorhydrate de 6-[2-[[[7-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]-3,4-dihydroquinolin-2-one (1:1).

24.1. 6-(2-Aminoéthyl)-3,4-dihydroquinolin-2-one.

On chauffe à 120°C pendant 5h une solution de 7,6 g (36,25
15 mmoles) de 6-(2-chloroéthyl)-3,4-dihydroquinolin-2-one, de
10 g (54 moles) de phtalimide de potassium et une
quantité catalytique d'iodure de potassium dans 50 ml de
diméthylformamide. On refroidit la solution que l'on verse
sur un mélange glace-eau, on recueille le solide par
20 filtration, on le lave à l'eau et on le sèche sous pression
réduite. On obtient 8,9 g (29,3 mmoles) de produit.

On chauffe à reflux une solution de 8,35 g (27,4 mmoles) du
produit précédent et de 13,76 g d'hydrazine hydratée dans
250 ml d'éthanol. On refroidit la solution, on élimine
25 l'insoluble par filtration, on concentre le filtrat sous
pression réduite et on purifie le résidu par chromatogra-
phie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange
de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque. On obtient
4,45 g (23,7 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel
30 dans l'étape suivante.

24.2. 6-[2-[[[7-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]-3,4-dihydroquinolin-2-one

On opère comme dans l'exemple 7.3 pour obtenir le composé
35 désiré dont on prépare le chlorhydrate.

Point de fusion : 260-262°C

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et
les propriétés physiques de quelques composés.

Dans ce tableau, C_6H_5 désigne un groupe phényle, cC_3H_5 désigne un groupe cyclopropyle, cC_6H_{11} désigne un groupe cyclohexyle, $2-C_4H_4S$ désigne un groupe 2-thiénylyle, $3-C_4H_4S$ désigne un groupe 3-thiénylyle, C_6H_3 désigne un groupe phényle disubstitué par les substituants indiqués entre parenthèses, $4-C_5H_4N$ désigne un groupe 4-pyridinyle, NC_4H_8 désigne un groupe pyrrolidinyle.

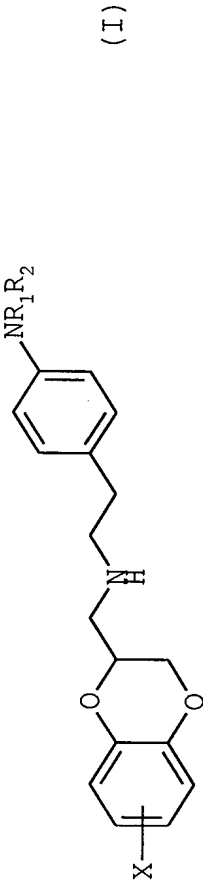
Dans les composés N°76 et 84, le groupe $COCH_2CH_2$, l'atome d'azote et le cycle benzénique forment ensemble un groupe 2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-6-yle.

Dans le composés N°83, le groupe $COCH_2$, l'atome d'azote et le cycle benzénique forment ensemble un groupe 2-oxo-3H-indol-5-yle.

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "mal" désigne un maléate, "fum" désigne un fumarate et "HCl" désigne un chlorhydrate ; les rapports molaires acide:base sont indiqués en regard.

Dans la colonne "F (°C)", "(d)" indique un point de fusion avec décomposition.

Tableau



N°	X	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)
1	H	H	COC ₆ H ₅	-	101-102
2	H	H	COCH ₂ C ₆ H ₅	-	96-97
3	H	H	COCH ₃	-	90-92
4	H	H	COC ₆ H ₄ -4-CH ₂ OCH ₃	-	116-118
5	H	H	COCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	-	86-88
6	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	fum 1:1	140-141
7	H	H	SO ₂ CH ₃	fum 1:2	209-210
8	H	H	CONHCH ₃	HCl 1:1	203-205
9	H		-COOCH ₂ CH ₂ -	-	82-83
10	5-F	H	CONHCH ₃	fum 1:2	189-190
11	5-F	H	CONHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	mal 1:1	198-199

N°	X	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)
12	5-F	H	COC ₆ H ₅	-	123-124
13	5-F	H	SO ₂ CH ₂ CH ₃	fum 1:2	183-184
14	5-F	H	COCH ₂ OCH ₃	fum 1:2	161-162
15	5-F	H	COCH ₃	fum 1:2	200-205
16	5-F	H	SO ₂ C ₆ H ₅	fum 1:2	198-200
17	5-F	H	COcC ₆ H ₁₁	-	129-130
18	6-CN	H	COCH ₃	mal 1:1	195-196
19	5-F	H	CONHC ₆ H ₅	fum 1:1	194-195
20	5-F		-CO ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	111-112
21	5-CH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	277 (d)
22	6-F	H	COC ₆ H ₅	-	124-125
23	6-F	H	COcC ₆ H ₁₁	-	126-127
24	6-Br	H	COC ₆ H ₅	-	135-136
25	7-Cl	H	COCH ₃	HCl 1:1	262-264
26	7-Cl	H	COC ₆ H ₅	HCl 1:1	292-294
27	7-CH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	263-264 (d)
28	7-CN	H	COCH ₃	HCl 1:1	248-250
29	7-Br	H	COCH ₃	HCl 1:1	262-263
30	8-OCH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	225-226

N°	X	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)
31	8-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	COCH ₃	HCl 1:1	218-219
32	H	CH ₃	COCH ₃	-	114-116
33	5-F	CH ₃	CocC ₆ H ₁₁	fum 1:1	177-178
34	6-F	CH ₃	COC ₆ H ₅	HCl 1:1	199-200
35	7-(2-C ₄ H ₉ S)	H	COCH ₃	HCl 1:1	257-259 (d)
36	H	H	COC ₆ H ₃ (2-OCH ₃ , 5-SO ₂ CH ₂ CH ₃)	HCl 1:1	220-221
37	6-COOCH ₂ CH ₃	H	COCH ₃	mal 1:1	187-188
38	7-COOCH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	235-239
39	7-CONH ₂	H	COCH ₃	HCl 1:1	262-263 (d)
40	5-C ₆ H ₅	H	COCH ₃	HCl 1:1	280 (d)
41	8-OCN(CH ₃) ₂	H	COCH ₃	HCl 1:1	80-120
42	8-OCH ₂ CON(CH ₃) ₂	H	COCH ₃	HCl 1:1	214-215
43	7-CH ₂ NHCOCH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	194-195
44	8-OSO ₂ CF ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	204-205
45	7-NO ₂	H	COCH ₃	HCl 1:1	245-246
46	5-Br	H	COCH ₃	fum 1:2	235-236
47	5-OCH ₃	H	COCH ₃	mal 1:1	189-190
48	5-CN	H	COCH ₃	mal 1:1	194-195
49	8-CN	H	COCH ₃	HCl 1:1	257-259

N°	X	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)
50	8-C ₆ H ₅	H	COCH ₃	HCl 1:1	222-224
51	8-OH	H	COCH ₃	HCl 1:1	253-255 (d)
52	7-NHCOCH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	210-212
53	5-Br, 8-OCH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	260-262
54	5-OSO ₂ CF ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	259-260
55	5-COOCH ₂ CH ₃	H	COCH ₃	mal 1:1	181-182
56	5-OCH ₃ , 8-Br	H	COCH ₃	HCl 1:1	225-227
57	5-NO ₂ , 8-OCH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	246-249 (d)
58	7-OCH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	249-251 (d)
59	6-NO ₂ , 8-OCH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	225-230 (d)
60	5-OCH ₃ , 8-NO ₂	H	COCH ₃	HCl 1:1	226-230 (d)
61	5-OCH ₃ , 7-NO ₂	H	COCH ₃	HCl 1:1	245-250 (d)
62	5-CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	H	COCH ₃	fum 1:2	181-182
63	7-CN	H	COCH ₃	HCl 1:1	245-248
				[α] _D ²⁰ = -50° (c=0.2, CH ₃ OH)	
64	8-OCH(CH ₃) ₂	H	COCH ₃	HCl 1:1	225-226
65	8-OCH ₂ (3-C ₄ H ₄ S)	H	COCH ₃	HCl 1:1	206-207
66	8-OCH ₃	H	COCH ₂ CH ₃	HCl 1:1	255-257
67	8-OCH ₃	CH ₃	COCH ₂ CH ₃	HCl 1:1	131-132

N°	X	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)
68	8-OCH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1 [α] _D ²⁰ = -47.8° (c=0.2, CH ₃ OH)	229-230
69	8-OCH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1 [α] _D ²⁰ = +55° (c=0.2, CH ₃ OH)	229-230
70	8-OCH ₃	H	COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	HCl 1:1	249-250
71	8-OCH ₃	H	COcC ₃ H ₅	HCl 1:1	236-237
72	7-CN	H	COCH ₂ CH ₃	HCl 1:1	253-255
73	8-OCH ₃	H	CO(4-C ₅ H ₄ N)	HCl 1:1	254-255
74	8-OCH ₃	CH ₃	COCH ₃	HCl 1:1	171-172
75	7-CN	H	COCH ₃	HCl 1:1 [α] _D ²⁰ = +57° (c=0.2, CH ₃ OH)	241-243
76	7-CN	H	COCH ₂ CH ₂ -ortho	HCl 1:1	260-262
77	8-OCH ₂ cC ₃ H ₅	H	COCH ₃	HCl 1:1	266-268
78	7-CN	CH ₃	COCH ₃	HCl 1:1	165-166
79	5-F, 7-CN	H	COCH ₃	HCl 1:1	241-245
80	5-CH ₃ , 7-CN	H	COCH ₃	HCl 1:1	249-251
81	7-CN	H	COcC ₃ H ₅	HCl 1:1	267-268
82	7-CN	H	COcC ₆ H ₅	HCl 1:1	279-282 (d)
83	7-CN	H	COCH ₂ -ortho	-	148-150

N°	X	R ₁	R ₂	Sel	F (°C)
84	7-CN	CH ₃	COCH ₂ CH ₂ -ortho	HCl 1:1	226-227
85	7-CON(CH ₃) ₂	H	COCH ₃	HCl 1:1	214-214,5
86	7-CONHCH ₃	H	COCH ₃	HCl 1:1	244-245
87	7-CONC ₄ H ₉	H	COCH ₃	HCl 1:1	241-243
88	8-OCH ₃	H	CONHCH ₃	HCl 1:1	181-182

Les composés de l'invention ont été soumis a une série d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

5 Etude de l'affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₃ dans le noyau caudé de bovin.

Les composés ont fait l'objet d'une étude *in vitro* quant à leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₃ obtenus à partir d'une préparation membranaire du noyau
10 caudé bovin essentiellement comme décrit par Schoemaker H. dans *Eur. J. Pharmacol.* (1993) **242** R1-R2.

Le jour de l'expérience, les noyaux caudés de bovin (Iffa Credo, L'Arbresle, France), entreposés à -80°C, sont décongelés et homogénéisés à 4°C dans 10 volumes de tampon
15 (Tris 10 mM, EDTA 1 mM, pH 7,5 à 25°C) à l'aide d'un Polytron™ (position 5, 30 s). L'homogénat est centrifugé à 2500 g pendant 1 min (centrifugeuse Sorvall™ munie d'un rotor SS34). Le surnageant est récupéré et centrifugé à 35000 g pendant 15 min, le culot est lavé par remise en
20 suspension dans 10 volumes de tampon, homogénéisation et centrifugation, et le culot final est mis en suspension dans 10 volumes de tampon et préincubé à 37°C pendant 10 min.

L'homogénat est centrifugé à 35000 g pendant 15 min, le
25 culot est remis en suspension dans le tampon d'incubation, (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, 8-hydroxyquinoléine 50 µM, acide ascorbique 0,005%, pH 7,5 à 25°C), à raison de 100 mh de tissu initial par ml.

La suspension membranaire (150 µl) est incubée à 23°C
30 pendant 60 min dans des tubes, en présence de 0,8 nM de [³H]7-OH-DPAT (activité spécifique 120-160 Ci/mmmole, Amersham™) dans un volume final de 1 ml de tampon d'incubation contenant 0,2 µM de chlorhydrate d'eliprodil et 1 mg d'albumine de sérum bovin, en présence ou en
35 l'absence de composé à tester. L'incubation est arrêtée par filtration sur Brandel Harvester M-48™, avec utilisation de filtres Whatman GF/C™ préalablement traités avec de l'albumine de serum bovin (0,1% pendant 30 min. Après prédilution avec 4 ml de tampon (Tris 50 mM, NaCl 120 mM,

KCl 5 mM, pH 7,4 à 25°C) de chaque milieu réactionnel, les tubes sont rincés 2 fois avec 4 ml de ce tampon.

Les filtres sont découpés puis séchés dans une étuve à 120°C pendant 10 min et la radioactivité retenue sur les
5 filtres est déterminée par spectrométrie à scintillation liquide. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 1 μ M de dopamine.

Pour chaque concentration de composé étudié, le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du [3 H]7-OH-DPAT est
10 calculée, puis la CI_{50} , concentration qui inhibe 50% de la liaison, est déterminée.

Les CI_{50} des composés de l'invention sont de l'ordre de 0,001 à 0,8 μ M.

15 Etude de l'affinité pour les récepteurs dopaminergiques du type D_2 .

Les composés déplacent la liaison d'un ligand spécifique marqué, la spipérone (désignée ci-après par "[3 H]spipérone" et décrite par Briley et Langer., *Eur. J. Pharmacol.* (1978)
20 50 283) sur les récepteurs D_2 présents dans le striatum du rat.

Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague-Dawley de 150 à 250 g. Après décapitation on en prélève le cerveau et on excise le striatum. On broie le tissu à l'aide d'un
25 broyeur Polytron™ dans 50 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM contenant du chlorure de sodium (120 mM), du chlorure de potassium (5 mM) et dont le pH est ajusté à 7,4 (soit 100 mg de tissu frais par 5 ml). On lave les tissus
homogénéisés deux fois à 4°C, en les centrifugeant à chaque
30 fois pendant 10 min à 40000×g et en remettant le culot en suspension dans du tampon frais refroidi. Finalement on met le dernier culot en suspension dans le même volume de
tampon et on ajoute de l'acide ascorbique (0,1% en concentration finale) et de la pargyline (10 μ M en
35 concentration finale). On laisse ensuite incuber à 37°C pendant 10 min.

On détermine la liaison de la [3 H]spipérone (New England Nuclear, activité spécifique 20-40 mCi/mme) en faisant incuber 100 μ l de la suspension membranaire avec le radio-

ligand (0,25 nM) dans un volume final de 1 ml, pendant 20 minutes, à 37°C, en présence ou en l'absence du composé à étudier. On détermine la liaison non spécifique en présence d'halopéridol à la concentration de 10 µM. Après incubation, on récupère les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/B™ qu'on lave avec deux volumes de 5 ml de tampon glacé. On extrait les filtres dans le liquide de scintillation et on en mesure la radioactivité par scintigraphie liquide avec une efficacité de 50 à 60%. Pour chaque composé testé, on exprime les résultats par la CI₅₀, c'est à dire par la concentration qui inhibe 50% de la liaison de la [³H]spipérone, calculée par une méthode graphique ou mathématique. Les composés de l'invention, dans ce test, ont une CI₅₀ de l'ordre de 0,02 à 10 µM.

Etude de l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du type 5-HT_{1A}.

Les composés déplacent la liaison d'un ligand spécifique marqué, la [³H]-8-hydroxy-2-(dipropylamino)tétraline (désignée ci-après par "[³H]-8-OH-DPAT" et décrite par Gozlan et coll., *Nature* (1983) **305** 140) sur les récepteurs 5-HT_{1A} présents dans l'hippocampe du rat. Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague-Dawley de 160 à 200 g. Après décapitation on en prélève le cerveau et on excise l'hippocampe. On broie le tissu dans un appareil Ultra-Turrax Polytron™ pendant 30 s à la moitié de la vitesse maximale dans 10 volumes de tampon Tris 50 mM d'un pH ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique (soit 100 mg de tissu frais par ml). On lave les tissus homogénéisés deux fois à 4°C, en les centrifugeant à chaque fois pendant 10 min à 48000×g et en remettant le culot en suspension dans du tampon frais refroidi. Finalement on met le dernier culot en suspension dans le tampon pour arriver à une concentration de 50 mg de tissu de départ par ml de tampon à 50 mM. On laisse ensuite incuber à 37°C pendant 10 min. On détermine la liaison avec la [³H]8-OH-DPAT (1 nM) par incubation de 50 µl de suspension de membranes dans un volume final de 250 µl de tampon contenant 10 µM de

pargyline et 3 μM de paroxétine. Après une incubation de 15 min à 37°C on récupère les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/BTM qu'on lave trois fois avec des quantités aliquotes de 5 ml de tampon glacé. On extrait les
5 filtres dans le liquide de scintillation et on en mesure la radioactivité par scintigraphie liquide. On définit la liaison spécifique de la [³H]8-OH-DPAT comme la quantité de radioactivité retenue sur les filtres et pouvant être inhibée par co-incubation avec de la 5-hydroxytryptamine à
10 10 μM . A une concentration de 1 nM de [³H]8-OH-DPAT la liaison spécifique représente 90% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison avec la [³H]8-OH-DPAT, puis la concentration CI_{50} , concentration qui inhibe
15 50% de la liaison.

Les composés de l'invention, dans ce test, ont une CI_{50} de l'ordre de 0,001 à 10 μM .

20 Les résultats des essais effectués sur les composés de l'invention montrent qu'ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type D_3 , une affinité faible ou modérée pour les récepteurs dopaminergiques de type D_2 et une affinité pour les récepteurs de
25 type 5-HT_{1A}.

Les sélectivités, représentées par les rapports $\text{CI}_{50}(\text{D}_2)/\text{CI}_{50}(\text{D}_3)$, sont comprises entre 2 et 1000, et les spécificités, représentées par les rapports $\text{CI}_{50}(5\text{-HT}_{1A})/\text{CI}_{50}(\text{D}_3)$, sont comprises entre 0,02 et 1000.

30 Les résultats des essais suggèrent que les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le traitement des psychoses, en particulier de la schizophrénie (forme déficitaire et forme productive) et des symptômes
35 extrapyramidaux aigus ou chroniques induits par les neuroleptiques, pour le traitement des diverses formes d'anxiété, des attaques de panique, des phobies, des troubles obsessionnels compulsifs, pour le traitement des différentes formes de dépression, y compris la dépression

psychotique, pour le traitement des troubles dus à l'abus ou au sevrage d'alcool, de tabac ou de stupéfiants, des troubles du comportement sexuel, des troubles du comportement alimentaire, et pour le traitement de la migraine.

5

Ils peuvent aussi être utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ou des troubles cognitifs liés à l'âge. Enfin, ils peuvent être utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson et des troubles dyskinétiques.

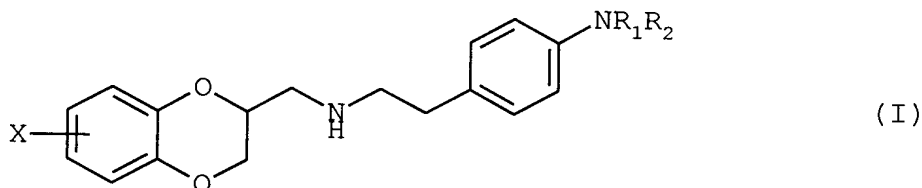
10

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes galéniques, associés à des excipients appropriés, pour l'administration entérale ou parentérale, par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, solutions ou suspensions buvables ou injectables, timbres transdermiques, suppositoires, etc, dosés pour permettre une posologie journalière de 1 à 1000 mg.

15

Revendications

1. Composé, sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, répondant à la formule générale (I)



dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, un groupe nitro, un groupe hydroxy, un groupe
15 (C₁-C₄)alkyle, un groupe phényle, un groupe thiényle, un groupe thiénylméthoxy, un groupe (C₁-C₄)alcoxy, un groupe cyclo(C₃-C₆)alkylméthoxy, un groupe phénylméthoxy, un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyl-méthyle, un groupe pyrrolidin-1-ylcarbonyle, un groupe
20 carbamoyle, un groupe N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyle, un groupe N,N-di(C₁-C₄)alkylcarbamoyle, un groupe trifluorométhylsulfonyloxy, un groupe diméthylaminocarbonyloxy, un groupe diméthylaminocarbonylméthoxy, un groupe acétylamino, un groupe acétylaminométhyle, ou bien encore deux groupes
25 choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes nitro, cyano, (C₁-C₄)alkyles et (C₁-C₄)alcoxy,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et R₂, pris isolément, représente soit un groupe (C₁-C₄)alcanoyle, soit un groupe phényl(C₁-C₄)alcanoyle, soit un groupe
30 méthoxyacétyle, soit un groupe (C₃-C₆)cycloalkylcarbonyle, soit un groupe benzoyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, par un groupe (C₁-C₄)alkyle, par un groupe (C₁-C₄)alcoxy, par un groupe méthoxyméthyle ou par un groupe méthoxy et un groupe éthylsulfonyl, soit un groupe
35 N-phénylcarbamoyle, soit un groupe N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyle, soit un groupe N-(2-méthoxyéthyl)carbamoyle, soit un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, soit un groupe (C₁-C₄)alkylsulfonyl, soit un groupe phénylsulfonyl, soit un groupe pyridin-4-ylcarbonyl, soit encore un groupe divalent de formule

COCH₂ ou COCH₂CH₂ lié au cycle phényle en position ortho de l'atome d'azote, de manière à former avec ce cycle un groupe 2-oxo-1,3-dihydro-indol-5-yle ou 2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-6-yle,

5 ou bien encore

NR₁R₂ représente un groupe 2-oxo-4,5-dihydrooxazolidin-3-yle,

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

10 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₂ représente un groupe acétyle.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une des revendication 1 et 2.

15

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 et 2, associé à un excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D319/20 C07D413/12 A61K31/335 A61P25/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 444 210 A (H.D.MOED ET AL.) 13 May 1969 (1969-05-13) column 1 -column 10	1-3
A	FR 2 405 931 A (YAMANOUCHI PHARMA.) 11 May 1979 (1979-05-11) claims	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 July 2000

Date of mailing of the international search report

13/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00762

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3444210 A	13-05-1969	BE 635203 A	
		CH 480330 A	31-10-1969
		CH 488690 A	15-04-1970
		DE 1294391 B	
		FR 1388669 A	03-06-1965
		GB 1054104 A	
		OA 824 A	15-11-1967
		SE 310369 B	28-04-1969
FR 2405931 A	11-05-1979	JP 55002639 A	10-01-1980
		JP 54073751 A	13-06-1979
		JP 54063048 A	21-05-1979
		JP 1179955 C	30-11-1983
		JP 54095544 A	28-07-1979
		JP 57047185 B	07-10-1982
		AT 363924 B	10-09-1981
		AT 716179 A	15-02-1981
		AT 363457 B	10-08-1981
		AT 731778 A	15-01-1981
		AU 526715 B	27-01-1983
		AU 4064278 A	17-04-1980
		CA 1147342 A	31-05-1983
		CH 639948 A	15-12-1983
		DE 2843016 A	26-04-1979
		DK 168484 B	05-04-1994
		ES 474149 A	16-10-1979
		ES 481549 A	01-04-1980
		GB 2006772 A, B	10-05-1979
		GR 65337 A	18-08-1980
		IT 1160853 B	11-03-1987
		MX 7172 E	14-12-1987
		MX 7225 E	18-01-1988
		MX 5566 E	14-10-1983
		NO 783442 A, B,	18-04-1979
		PT 68624 A	01-11-1978
		SE 448232 B	02-02-1987
		SE 7810613 A	12-04-1979
		SU 982537 A	15-12-1982
		SU 932982 A	30-05-1982
		US 4217305 A	12-08-1980
		BE 871138 A	10-04-1979

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C .nde Internationale No

PCT/FR 00/00762

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D319/20 C07D413/12 A61K31/335 A61P25/22

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 3 444 210 A (H.D.MOED ET AL.) 13 mai 1969 (1969-05-13) colonne 1 -colonne 10 ---	1-3
A	FR 2 405 931 A (YAMANOUCHI PHARMA.) 11 mai 1979 (1979-05-11) revendications -----	1-3

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

5 juillet 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/07/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Numéro de l'acte internationale No

PCT/FR 00/00762

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3444210 A	13-05-1969	BE 635203 A	
		CH 480330 A	31-10-1969
		CH 488690 A	15-04-1970
		DE 1294391 B	
		FR 1388669 A	03-06-1965
		GB 1054104 A	
		OA 824 A	15-11-1967
		SE 310369 B	28-04-1969
FR 2405931 A	11-05-1979	JP 55002639 A	10-01-1980
		JP 54073751 A	13-06-1979
		JP 54063048 A	21-05-1979
		JP 1179955 C	30-11-1983
		JP 54095544 A	28-07-1979
		JP 57047185 B	07-10-1982
		AT 363924 B	10-09-1981
		AT 716179 A	15-02-1981
		AT 363457 B	10-08-1981
		AT 731778 A	15-01-1981
		AU 526715 B	27-01-1983
		AU 4064278 A	17-04-1980
		CA 1147342 A	31-05-1983
		CH 639948 A	15-12-1983
		DE 2843016 A	26-04-1979
		DK 168484 B	05-04-1994
		ES 474149 A	16-10-1979
		ES 481549 A	01-04-1980
		GB 2006772 A, B	10-05-1979
		GR 65337 A	18-08-1980
		IT 1160853 B	11-03-1987
		MX 7172 E	14-12-1987
		MX 7225 E	18-01-1988
		MX 5566 E	14-10-1983
		NO 783442 A, B,	18-04-1979
		PT 68624 A	01-11-1978
		SE 448232 B	02-02-1987
		SE 7810613 A	12-04-1979
		SU 982537 A	15-12-1982
		SU 932982 A	30-05-1982
		US 4217305 A	12-08-1980
		BE 871138 A	10-04-1979